



Cytheris débute un essai clinique de Phase I/IIa portant sur l'utilisation de l'Interleukine-7 (IL-7) dans le traitement de l'Hépatite C

Cette étude clinique taïwanaise va étudier des patients qui ne montrent aucune SVR (réponse virale prolongée) au traitement de référence. Elle complète les deux précédentes études de la société, actuellement en cours en Europe, portant également sur des patients atteints du VHC et qui ne répondent pas au traitement classique

Paris – 28 Octobre 2008 – Cytheris SA, Cytheris S.A., société biopharmaceutique spécialisée dans l'immuno-modulation, annonce aujourd'hui le début d'une étude multicentrique à doses progressives de Phase I/IIa réalisée à Taïwan. Cette étude évaluera le profil de sécurité et la tolérance de l'administration répétée de l'immunothérapie par interleukine-7 recombinante (CYT107) de Cytheris, comme thérapie associée sur des patients atteints de l'hépatite C de génotype 1 (VHC) qui n'ont montré aucune réponse virologique au traitement de référence. L'étude sera conduite sur quatre sites, deux à Tapei, un à Tainan et un dernier à Kaohsiung.

L'essai (CLI-107-09) s'appelle ECLIPSE-3 (**E**valuation in hepatitis **C** Liver disease of **IL**-7 in a **P**hase I/IIa **S**tudy of dose **E**scalation in Taiwan) et fait suite à deux autres essais ECLIPSE actuellement en cours (voir ci-dessous). L'étude évaluera (au cours de la 12ème semaine) le profil de sécurité des doses biologiquement actives du CYT107 lorsqu'il est associé à la bithérapie constituée de peginterferon-alpha (peg-IFN) et de Ribavirine (RBV) auprès de patients asiatiques atteints d'hépatite C chronique de génotype 1, qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à la thérapie combinée (pas de réponse virologique précoce, EVR, après la 12ème semaine ou pas de réponse après la 24ème ou la 48ème semaine).

« En étudiant les patients qui n'ont pas répondu au traitement de référence à base d'Interferon pour soigner l'hépatite C, nous abordons un besoin médical non-satisfait très important, pour les patients, les médecins et les systèmes de santé à l'échelle mondiale, » déclare Michel Morre, DVM, Président et PDG de Cytheris. *« Dès lors que leur système immunitaire n'a pas répondu au traitement de référence, les patients et leurs médecins se retrouvent en situation d'échec, en l'absence d'autres traitements capables de stopper cette maladie du foie silencieuse mais néanmoins progressive. »*

A propos de l'essai et de ses objectifs

C'est un essai interpatient, de Phase I/IIa, multicentrique, en escalade de doses. Les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 seront sélectionnés pour participer à l'étude si, selon l'historique de leur traitement, ils sont considérés comme non repondeurs à la bithérapie de référence qui combine PEG-Interferon et Ribavirine (pas d'EVR à la 12ème semaine, ou l'ARN du VHC identifiable à la 24ème ou 48ème

semaine). La bithérapie de référence sera débutée chez ces patients préalablement identifiés comme non répondeurs au traitement contre l'hépatite C, et sera administrée pendant 6 à 10 semaines. CYT107 sera alors administré en complément pour un cycle de 4 administrations sous forme d'injections sous-cutanées hebdomadaires à des niveaux de doses préalablement définis. La bithérapie de référence sera poursuivie pendant neuf semaines après que le traitement au CYT107 soit achevé. L'étude aura une durée approximative de 60 semaines, avec au moins 20-25 semaines de bithérapie.

Outre l'évaluation du profil de sécurité des doses biologiquement actives du CYT107 associé à la bithérapie de référence, l'étude analysera des objectifs secondaires:

- Les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique du CYT107 dans la population étudiée;
- L'évaluation de l'effet anti-viral potentiel du CYT107 dans le contexte d'une stratégie d'escalade de doses, qui suit l'achèvement du traitement au CYT107 aux semaines 4 et 12 ;
- La documentation du profil de sécurité à long terme et des variations de charges virales à la 24ème et 48ème semaine après la 1ère injection de CYT107;
- L'étude de l'évolution du nombre de cellules CD3, CD4, CD8 et CD19 par rapport à la ligne de base (avant l'administration du CYT107) à la 12ème semaine et pendant le suivi à long terme aux semaines 24 et 48;
- L'évaluation des réponses immunes spécifiques au VHC;
- La recommandation d'un schéma des administrations et des doses de CYT107 qui définira un cycle élémentaire de traitement destiné aux études de développement de Phase IIB/IIIa sur des patients atteints d'hépatite C chronique et résistants à la bithérapie PEG-Interferon et Ribavirine.

A propos de l'Interleukine-7 (CYT107)

L'interleukine-7 recombinante humaine (r-hIL-7) est un facteur de croissance vital pour la récupération et l'amélioration des taux de lymphocytes T. En tant que facteur de croissance et cytokine sécrétée par la moelle ou les cellules stromales thymiques et autres cellules épithéliales, l'IL-7 a un effet stimulant important et parfois non-redondant sur le développement des lymphocytes T, sur la thymopoïèse et, en aval du thymus, sur l'homéostasie des cellules T périphériques.

Des essais cliniques conduits sur plus de 80 patients en Europe, aux Etats-Unis et au Canada ont permis de démontrer le fort potentiel de l'IL-7, pour augmenter et protéger les lymphocytes T CD4 et CD8. Cytheris mène actuellement plusieurs essais cliniques internationaux de l'IL-7 dans le VIH, le VHC et le cancer, et développe d'autres projets d'essais cliniques à initier dans le premier semestre 2009.

A propos du développement clinique de l'Interleukine-7

Le développement clinique actuellement en cours inclut cinq études interpatient en escalade de doses avec des doses variant de 3 µg/kg/semaine à 30 µg/kg/semaine, pour évaluer la tolérance et l'activité biologique dans diverses indications. Ces études incluent :

- **CLI-107-04:** une étude monocentrique interpatient non contrôlée de Phase I en escalade de doses qui porte sur des patients atteints de mélanome métastatique ou de carcinome rénal avancé. Elle est conduite au National Cancer Institute à Bethesda, Maryland (Etats-Unis).
- **CLI-107-06 (l'étude INSPIRE):** est une étude interpatient de Phase I/IIa randomisée multicentrique en simple aveugle en escalade de doses, avec contrôle placebo qui porte sur des patients souffrant d'infection chronique par le VIH. Elle est conduite aux Etats-Unis, au Canada, en Italie et en France.
- **CLI-107-05 (ECLIPSE-1):** une étude interpatient de Phase I multicentrique non contrôlée en escalade de doses dans le traitement de patients infectés par l'hépatite C qui ne répondent pas au traitement de référence (pas d'EVR à la semaine 12). L'étude est conduite en France, en Italie, en Suisse et analyse le CYT107 associé à une thérapie PEG-Interferon et Ribavirine.
- **CLI-107-07 (ECLIPSE-2):** une étude de Phase I/IIa non contrôlée en escalade de doses portant sur les patients infectés par l'hépatite C. L'étude conduite en France, et en Italie évalue le CYT107 administré en combinaison avec le PEG-Interferon et la Ribavirine chez des patients portant le génotype 1 et 4 et ne répondant pas au traitement de référence.
- **CLI-107-08:** une étude monocentrique interpatient de Phase I non contrôlée en escalade de doses dans le traitement de patients ayant subi de la part de donneurs HLA, une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines périphériques déplétées en lymphocytes T. L'essai est conduit au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New York City (Etats-Unis).

A propos de l'Hépatite C

L'Hépatite C est un virus transmis par le sang reconnu comme étant la cause principale d'hépatite chronique et considéré comme un problème de santé mondial. L'OMS a estimé qu'environ 180 millions de personnes, soit environ 3% de la population mondiale, étaient infectées par le virus de l'hépatite C (VHC), parmi lesquelles 130 millions sont des "porteurs chroniques" risquant de développer une cirrhose du foie et/ou un cancer du foie. D'après les estimations, trois à quatre millions de personnes sont nouvellement infectées chaque année ; 70% d'entre elles développeront une hépatite chronique. Le VHC est responsable de 50-76% de tous les cas de cancer du foie et des deux tiers de toutes les transplantations hépatiques dans les pays développés. Parmi les nouveaux cas apparaissant chaque année, environ 25% d'entre eux sont symptomatiques, mais 60 à 80% d'entre eux peuvent évoluer en maladie du foie chronique et 20% peuvent développer une cirrhose. Environ 5 à 7% des patients peuvent décéder des conséquences de l'infection. Aux Etats-Unis, les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ont estimé qu'entre 2010 et 2019 les coûts médicaux directement liés à une maladie du foie issue du VHC atteindront 10,7 milliards de \$, représentant un véritable fardeau économique et sanitaire dans les 10 à 20 prochaines années.

La prévalence moyenne du VHC est de 1 à 2% dans la plupart des pays où des études ont été menées, mais la répartition du VHC varie considérablement selon les populations. Par exemple, la prévalence du VHC est faible (moins de 1%) en Australie, Canada et en Europe du Nord, entre 1 et 2% aux Etats-Unis (4 millions de patients infectés) et dans une bonne partie de l'Europe (5 millions de patients infectés). Cette prévalence est élevée (supérieure à 2%) dans beaucoup de pays d'Afrique, d'Amérique

Latine et d'Asie, où les chiffres de prévalence de la maladie, entre 5 et 10 %, sont fréquemment annoncés. Par exemple, l'OMS a estimé qu'il y a 25 millions de porteurs infectés par le VHC dans les 9 pays de la région d'Asie du Sud-Est, dont 12 millions en Inde.

A Taïwan, la prévalence de la maladie au sein de la population oscille entre 2 et 6 % au maximum dans certaines provinces, avec approximativement 0,9 millions de personnes infectées sur l'île. Sur le continent chinois, le VHC est devenu l'un des problèmes majeurs de santé du pays, avec un taux de prévalence de 2,2% au sein de la population (taux bien plus élevé dans certaines provinces rurales), atteignant plus de 25 millions d'individus infectés.

A propos du traitement du VHC

Actuellement, il n'existe pas d'agent antiviral spécifique agissant contre le VHC commercialement disponible, ni vaccin préventif contre l'infection. Un certain nombre de petites molécules inhibitrices de la polymérase ou de la protéase du VHC sont en développement et semblent capables d'être, si cela est confirmé, de bonnes candidates pour des thérapies combinées avec un agent immunomodulateur tel que CYT107, qui peut compléter l'action de molécules antivirales pour affaiblir un virus en améliorant l'efficacité du système immunitaire, facilitant ainsi l'éradication de l'infection au VHC. Plusieurs produits Interferon sont déjà disponibles dans le monde entier, mais il existe certaines limites substantielles pour utiliser ces produits lorsqu'ils sont administrés en tant que monothérapie ou en conjonction avec du Ribavirin dans le traitement de l'infection chronique par le VHC. Chez les patients naïfs, ceux qui n'ont jamais été traités avec de l'Interferon ou de la Ribavirin, la SVR est atteinte, après 48 semaines, avec la thérapie combinée dans moins de 50% des patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 dans les pays occidentaux, et entre 60% et 80% des cas dans les pays asiatiques, Taïwan inclus. Outre la relative faible réponse au traitement des patients infectés par le VHC de génotype 1, tendance la plus commune aux Etats-Unis, en Europe Occidentale, au Japon et à Taïwan, les effets secondaires considérables fréquemment associés à l'utilisation d'interféron provoquent l'interruption de la thérapie dans approximativement 10 à 20% des patients traités.

A propos de Cytheris – www.cytheris.com

Cytheris est une société biopharmaceutique française centrée sur la recherche et le développement de molécules innovantes, pivots de l'immuno-modulation. Ces médicaments visent à reconstituer et renforcer l'activité du système immunitaire de patients atteints de cancer, d'infections virales ou bactériennes chroniques (comme le VIH ou l'hépatite C) ou ayant subi des traitements lymphopénisants (ex. greffe de moelle ou de cellules hématopoïétiques, ou après une chimiothérapie.)

Fondée en 1999, la société est basée à Issy-les-Moulineaux (Paris, France) et possède une filiale à Rockville (MD, Etats-Unis).

Pour plus d'information, contactez:

Relations media et analystes -- Andrew Lloyd & Associates:

Andrew Lloyd (allo@ala.com), Cécilia Derrien (cecilia@ala.com)

Tel: +33 1 5654 0700